

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-40782

⑪ Int. Cl.⁴
C 04 B 38/10

識別記号

庁内整理番号
L-8618-4G

⑬ 公開 昭和63年(1988)2月22日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 リン酸カルシウム多孔体の製造方法

⑮ 特 願 昭61-183590

⑯ 出 願 昭61(1986)8月5日

⑰ 発 明 者 袴 塚 康 治 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス光学工業株式会社内

⑱ 発 明 者 入 江 洋 之 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス光学工業株式会社内

⑲ 出 願 人 オリンパス光学工業株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

⑳ 代 理 人 弁理士 坪 井 淳 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

リン酸カルシウム多孔体の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1). 結晶質のハイドロキシアパタイト微粉末又はβ-トリカルシウムフォスフェート微粉末に解膠剤を加え、更に起泡剤を添加して連続した微細な空孔を有する多孔形成体を作製する工程と、この多孔形成体を乾燥処理してハイドロキシアパタイト又はβ-トリカルシウムフォスフェートの骨格を形成する工程と、この骨格を有する多孔形成体を加熱して前記解膠剤及び起泡剤を分解消失させると共に、前記ハイドロキシアパタイト又はβ-トリカルシウムフォスフェートを焼結せしめる工程とを具備したことを特徴とするリン酸カルシウム多孔体の製造方法。

(2). 解膠剤は、ポリアクリル酸及びその誘導体からなる水溶性高分子化合物であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のリン酸カルシウム^{多孔体}の製造方法。

(3). 起泡剤は、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアミン、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、アルカノールアミド、ポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコール共重合体から選ばれる非イオン性界面活性剤であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のリン酸カルシウム^{多孔体}の製造方法。

(4). 起泡剤は、非イオン性界面活性剤に酸化エチレンを添加したものからなることを特徴とする特許請求の範囲第1項又は第3項記載のリン酸カルシウム^{多孔体}の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、微細生体、生化学物質の分離、精製吸着等に利用されるリン酸カルシウム^{多孔体}の製造方法に関する。

〔従来の技術〕

従来、セラミック多孔体の製造方法としては以下に説明する2通りの方法が知られている。

①. まず、セラミック原料スラリにポリウレタンフォームなどの連続して空孔を有する有機質多孔体を浸漬して該多孔体の空孔内表面にセラミック原料スラリを含浸させる。次いで、加熱して有機質多孔体を分解すると共に、付着されたセラミックを焼結させてセラミック多孔体を製造する。

②. 湿式合成によって得られた非晶質リン酸カルシウムのスラリに起泡剤を添加する。つづいて、連続した微細な空孔を有する有機質多孔体を、前記スラリに添加した起泡剤を発泡させた後に浸漬するか、もしくは同スラリに浸漬した後起泡剤を発泡させるか、いずれかにより該スラリを有機質多孔体の空孔内表面に付着させる。次いで、スラリが付着された有機質多孔体を加熱して該多孔体を分解消失させると共に、非晶質リン酸カルシウムをハイドロキシアパタイトに熱変化させ、形成されたハイドロキシアパタイト骨格を焼結せしめて連続した微細な空孔が全体に亘って均一に分布されたリン酸カルシウム多孔体を製造する。

〔発明が解決しようとする問題点〕

って均一に分布し、かつ実用上に充分に高い強度を有するリン酸カルシウム多孔体の製造方法を提供しようとするものである。

〔問題点を解決するための手段及び作用〕

本発明は、結晶質のハイドロキシアパタイト微粉末又はβ-トリカルシウムフォスフェート微粉末に解膠剤を加え、更に起泡剤を添加して連続した微細な空孔を有する多孔形成体を作製する工程と、この多孔形成体を乾燥処理してハイドロキシアパタイト又はβ-トリカルシウムフォスフェートの骨格を形成する工程と、この骨格を有する多孔形成体を加熱して前記解膠剤及び起泡剤を分解消失させると共に、前記ハイドロキシアパタイト又はβ-トリカルシウムフォスフェートを焼結せしめる工程とを具備したことを特徴とするリン酸カルシウム多孔体の製造方法である。

上記解膠剤としては、例えばポリアクリル酸、又はポリアクリル酸アンモニウム塩などのポリアクリル酸誘導体等からなる水溶性高分子化合物が挙げられる。

しかしながら、上記①の方法では有機質多孔体の空孔内にセラミック原料スラリが充満して目詰まりが生じる。その結果、連続した空孔が全体に亘って均一に分布したセラミック多孔体を製造することが困難となる問題があった。特に、強度の点に着眼してセラミック原料スラリを構成するセラミック粉末の粒度を小さくしてスラリの密度を大とし、強度を高めようとする、必然的に粘度が大となり、目詰まりを助長する結果となる。

また、上記②の方法では原料スラリに起泡剤を加え、有機質多孔体の空孔内に原料スラリを付着させるものであるが、起泡剤の種類により若干のばらつきがあり、表面張力の影響により表面に存在する空孔内の起泡と有機質多孔体の内部に存在する起泡では大きさが異なり、表面には比較的微細な孔、内部や下部の起泡は大きな孔になり易い。その結果、焼結後における機械的強度が前記ばらつきによって低下する問題がある。

本発明は、上記従来の問題点を解決するためになされたもので、微細な連続した空孔が全体に亘

上記起泡剤としては、例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアミン、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、アルカノールアミド、ポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコール共重合体などから選ばれる非イオン性界面活性剤又は該非イオン性界面活性剤に酸化エチレンを添加したもの等を挙げることができる。

上記多孔形成体の乾燥処理は、40℃前後で10～20時間処理する条件で行なうことが望ましい。

上記加熱処理は、例えば電気炉内で300℃/hrの昇温速度で焼成温度である1000～1300℃まで昇温し、該温度を0.5～1時間保持する条件で行なうことが望ましい。

本発明方法は、従来法の有機質多孔体を使用することによる目詰まり又は表面張力差により発生する孔形状のばらつきに伴う成形上の問題に対し、有機質多孔体と同じような作用をもたせるために、結晶質のハイドロキシアパタイト微粉末又はβ-

トリカルシウムフォスフェート微粉末に解膠剤を加え、かつ起泡剤を添加して起泡させ多孔形成体を作製し、更に乾燥処理して水分を少なくすると共に解膠剤で結合されたハイドロキシアパタイト又は β -トリカルシウムフォスフェートの骨格を形成し、ひきつづき該多孔形成体を高温で焼結することによって、既述した微細な連続した空孔が全体に互って均一に分布し、かつ実用上に充分に高い強度を有するリン酸カルシウム多孔体を得ることができる。

〔発明の実施例〕

以下、本発明の実施例を詳細に説明する。

実施例 1

まず、粒径が $0.3 \mu\text{m}$ 以下の β -トリカルシウムフォスフェート微粉末 10g に解膠剤として 10% ポリアクリル酸アンモニウム塩を 10cc 加えて超音波混合した。つづいて、起泡剤としてポリオキシエチレンノニールフェノールに酸化エチレン 10mol を加えた液 2g を添加した後、攪拌機を用いて均一に起泡するように攪拌した。攪拌後、前

で 1 昼夜乾燥した。乾燥後、アルミナ製容器 (Al_2O_3 純度; 99.9%) に移し、 $300^\circ\text{C}/\text{hr}$ の昇温速度で 1300°C まで昇温し、該 1300°C で 1 時間保持して焼結を行なった。

本実施例 2 で得られた焼結品を切断して形状を観察した結果、全て開気孔で連続しており、その気孔径は $0.5 \mu\text{m}$ 付近であった。また、気孔率は 80% であり、実用的な強度を有し、使用に充分に耐えるものであった。更に、X線回折の結果、かかる多孔体は出発原料と同じハイドロキシアパタイトであった。

〔発明の効果〕

以上詳述した如く、本発明によれば添加する解膠剤の量及び起泡剤の種類により $0.05 \sim 1.3 \mu\text{m}$ の微細な連続した空孔が全体に互って均一に分布し、かつ空孔率が $45 \sim 90\%$ で実用的な強度を有するリン酸カルシウム多孔体を製造でき、ひいては微細生体、生化学の分離、精製、吸着に使用される固定化酵素担体材又は骨充填剤や骨置換剤などに有効に利用できる等顕著な効果を有する。

記多孔性流動体をパラフィン紙で内張りした所望形状の容器に流し込み、ひきつづき恒湿恒温槽に入れ、 40°C で 15 時間乾燥した。乾燥後、アルミナ製容器 (Al_2O_3 純度; 99.9%) に移し、 $300^\circ\text{C}/\text{hr}$ の昇温速度で 1000°C まで昇温し、該 1000°C で 40 分間保持して焼結を行なった。

本実施例 1 で得られた焼結品は、全て閉気孔のない開気孔品で、その気孔径は $0.8 \mu\text{m}$ 付近であった。また、X線回折の結果、かかる多孔体は出発原料と同じ β -トリカルシウムフォスフェートであった。

実施例 2

まず、粒径が $0.3 \mu\text{m}$ 以下のハイドロキシアパタイト微粉末 10g に解膠剤として 20% ポリアクリル酸アンモニウム塩を 10cc 加えて超音波混合した。つづいて、起泡剤としてデカグリセリンモノラウレート 1.8g を添加した後、攪拌機を用いて均一に起泡するように攪拌した。攪拌後、前記多孔性流動体をパラフィン紙で内張りした所望形状の容器に流し込み、ひきつづき恒湿恒温槽に入れ、 40

Date: October 22, 2004

Declaration

I, Michihiko Matsuba, President of Fukuyama Sangyo Honyaku Center, Ltd., of 16-3, 2-chome, Nogami-cho, Fukuyama, Japan, do solemnly and sincerely declare that I understand well both the Japanese and English languages and that the attached document in English is a full and faithful translation, of the copy of Japanese Unexamined Patent No. Sho-63-40782 laid open on February 22, 1988.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "m. matsuba", with a stylized, cursive script.

Michihiko Matsuba

Fukuyama Sangyo Honyaku Center, Ltd.

METHOD FOR MANUFACTURING CALCIUM PHOSPHATE POROUS BODY

Japanese Unexamined Patent No. Sho-63-40782

Laid-open on: February 22, 1988

Application No. Sho-61-183590

Filed on: August 5, 1986

Inventor: Yasuharu HAKAMATSUKA

Hiroyuki IRIE

Applicant: Olympus Optical Co., Ltd.

Patent Attorney: Jun TSUBOI et. al.

SPECIFICATION

1. TITLE OF THE INVENTION

Method for Manufacturing Calcium Phosphate Porous Body

2. WHAT IS CLAIMED IS;

(1) A method for manufacturing a calcium phosphate porous body comprising a step of adding a deflocculating agent to crystalline hydroxyapatite fine powder or β -tricalcium phosphate fine powder and further adding a foaming agent to make a porous formation body having continuous fine void pores, a step of drying this porous formation body to form a skeleton of hydroxyapatite or β -tricalcium phosphate, and a step of heating the porous formation body having this skeleton to

decompose/quench the deflocculating agent and the foaming agent as well as sinter the hydroxyapatite or β -tricalcium phosphate.

(2) The method for manufacturing the calcium phosphate porous body according to Claim 1 wherein the deflocculating agent is an aqueous macromolecular compound made up of polyacrylic acid and derivatives thereof.

(3) The method for manufacturing the calcium phosphate porous body according to Claim 1 wherein the foaming agent is a nonionic surfactant selected from polyoxyethylene alkyl ether, polyoxyethylene alkylaryl ether, polyoxyethylene alkylamine, polyethyleneglycol fatty acid ester, alkanol amide, and polyethyleneglycol/polypropyleneglycol copolymer.

(4) The method for manufacturing the calcium phosphate porous body according to Claim 1 or 3 wherein the foaming agent is made up of those wherein ethylene oxide is added to the nonionic surfactant.

3. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[Field of the Invention]

The present invention relates to a method for manufacturing a calcium phosphate porous body utilized for separation, purification, adsorption and the like of fine biomaterials and biochemical substances.

[Prior Arts]

Conventionally, as methods for manufacturing ceramic porous bodies, two types of methods illustrated below have been known.

(1) First, an organic matter porous body such as polyurethane foam having continuously void pores is immersed in ceramic raw material slurry to impregnate the ceramic raw material slurry in surfaces inside the void pores of the porous body. Then, the organic matter porous body is decomposed by heating and the adhered ceramic was sintered to manufacture a ceramic porous body.

(2) A foaming agent is added to amorphous calcium phosphate slurry obtained by a wet synthesis. Subsequently, the slurry is adhered to surfaces inside void pores of the organic matter porous body by either foaming the foaming agent added to the slurry followed by immersing or immersing in the slurry followed by foaming the foaming agent. Then, the porous body is decomposed and quenched by heating the organic matter porous body to which the slurry is adhered, and amorphous calcium phosphate is changed to hydroxyapatite with heat and the formed hydroxyapatite skeleton is sintered to manufacture a calcium phosphate porous body where continuous fine void pores are uniformly distributed throughout the body.

[Problems to be Solved by the Invention]

However, in the above method of (1), the ceramic raw material slurry is filled in the void pores of the organic matter porous body to cause clogging. As a result, there has been a problem that it becomes difficult to make the ceramic porous body where continuous void pores are uniformly distributed throughout the body. Particularly, when in terms of strength, particle sizes of ceramic powder which constitute the ceramic raw material slurry are reduced to increase the density of the slurry and enhance the strength, necessarily a viscosity is increased and consequently the clogging is facilitated.

Also, in the above method (2), the foaming agent is added to the raw material slurry and the raw material slurry is adhered into the void pores of the organic matter porous body, but there are some variations depending on the type of foaming agent, foams in the void pores present on the surface and foams present inside the organic matter porous body are different in size due to effects of surface tension, and the relatively fine pores and large pores easily occur on the surface and the inside/underneath, respectively. As a result, there is a problem that mechanical strength after sintering is reduced due to the above variation.

The invention has been performed to solve the above conventional problems, and provides a method for manufacturing

a calcium phosphate porous body in which fine continuous void pores are uniformly distributed throughout the body and which has sufficiently practical high strength.

[Means for Solving Problems and Actions]

The present invention is a method for manufacturing a calcium phosphate porous body characterized by comprising a step of adding a deflocculating agent to crystalline hydroxyapatite fine powder or β -tricalcium phosphate fine powder and further adding a foaming agent to make a porous formation body having continuous fine void pores, a step of drying this porous formation body to form a skeleton of hydroxyapatite or β -tricalcium phosphate, and a step of heating the porous formation body having this skeleton to decompose/quench the deflocculating agent and the foaming agent as well as sinter the hydroxyapatite or β -tricalcium phosphate.

The above deflocculating agent includes, for example, water soluble macromolecular compounds composed of polyacrylate derivatives such as polyacrylic acid or polyacrylate ammonium salt.

The above foaming agent can include nonionic surfactants selected from polyoxyethylene alkyl ether, polyoxyethylene alkylaryl ether, polyoxyethylene alkylamine, polyethyleneglycol fatty acid ester, alkanol amide, and

polyethyleneglycol/polypropyleneglycol copolymer, and those where ethylene oxide is added to the nonionic surfactant, and the like.

It is desirable that drying treatment of the above porous formation body is performed under a condition at around 40°C for 10 to 20 hours.

It is desirable that the above heating treatment is performed under the condition where a temperature is raised up to 1000 to 1300°C which is a sintering temperature at a temperature rising rate of 300°C/hr and the temperature is retained for 0.5 to 1 hour in an electric furnace.

In the method of the present invention, for molding problems attributed to pore shape variation which occurs due to the clogging or surface tension difference by the use of the organic matter porous body of the conventional method, in order to allow to act similarly to the organic matter porous body, it is possible to obtain a calcium phosphate porous body in which fine continuous void pores described above are uniformly distributed throughout the body and which has sufficient practical high strength by adding a deflocculating agent to crystalline hydroxyapatite fine powder or β -tricalcium phosphate fine powder and adding a foaming agent to foam and make a porous formation body, further drying to reduce water

as well as form a skeleton of hydroxyapatite or β -tricalcium phosphate bound with the deflocculating agent, and subsequently sintering the porous formation body at high temperature.

[Preferred Embodiments]

Hereinafter, Examples of the present invention are illustrated in detail.

Example 1

First, 10 cc of 10% ammonium polyacrylate as a deflocculating agent was added to 10g of β -tricalcium phosphate with particle sizes of 0.3 μ m or less and ultrasonically mixed. Subsequently, 2g of a solution in which 10mol of ethylene oxide was added to polyoxyethylene nonylphenol was added as a foaming agent, and then stirred using a stirrer to uniformly foam. After stirring, the porous fluid was poured into a desired shaped container lined with paraffin paper, subsequently placed in a constant-humidity and constant-temperature tank and dried at 40°C for 15 hours. After drying, the content was transferred into a container made of alumina (Al_2O_3 , purity 99.9%), the temperature was raised to 1000°C at a temperature rising rate of 300°C/hr, and the temperature at 1000°C was retained for 40 minutes to sinter.

A sintered article obtained in Example 1 was an opened pore

article with no closed pores, and pore sizes thereof were around 0.8 mm. As a result of X-ray diffraction, such a porous body was β -tricalcium phosphate which was the same as a starting raw material.

Example 2

First, 10 cc of 20% ammonium polyacrylate as a deflocculating agent was added to 10g of hydroxyapatite with particle sizes of 0.3 μ m or less and ultrasonically mixed. Subsequently, 1.8g of decaglycerine monolaurate was added as a foaming agent, and then stirred using a stirrer to uniformly foam. After stirring, the porous fluid was poured into a desired shaped container lined with paraffin paper, subsequently placed in a constant-humidity and constant-temperature tank and dried at 40°C all day and night. After drying, the content was transferred into a container made of alumina (Al_2O_3 , purity 99.9%), the temperature was raised to 1300°C at a temperature rising rate of 300°C/hr, and the temperature at 1300°C was retained for one hour to sinter.

A sintered article obtained in Example 2 was cut and a shape thereof was observed. As a result, all pores were opened and continuous, and pore sizes thereof were around 0.5 mm. Also, porosity was 80%, and the article had practical strength and was significantly good for use.

Further, as a result of X-ray diffraction, such a porous body was hydroxyapatite which was the same as a starting raw material.

[Effects of the Invention]

As described in detail in the above, according to the present invention, it is possible to manufacture the calcium phosphate porous body in which fine continuous void pores with 0.05 to 1.3 mm are uniformly distributed throughout the body and which has practical strength with a porosity of 45 to 99%, and the porous body has noticeable effects that it can be effectively utilized for immobilized enzyme carrier materials used for separation, purification and adsorption of fine biomaterials and biochemical substances, or bone fillers, bone replacing agents and the like.